

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:
FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA

Carolina Ferreira Santos

**ASSOCIAÇÃO ENTRE EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS E
DOENÇA DE PARKINSON – UM ESTUDO ECOLÓGICO**

Porto Alegre

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:
FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA

ASSOCIAÇÃO ENTRE EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS E DOENÇA DE PARKINSON – UM ESTUDO ECOLÓGICO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Farmacologia e Terapêutica.

Orientador: Prof^o Artur Francisco Schumacher Schuh

Porto Alegre

2021

AGRADECIMENTOS

Ao finalizar essa etapa da minha vida acadêmica, impossível não mencionar o quanto sou imensamente grata a minha família, e que sem eles, eu nunca teria chegado até aqui. Aos meus pais, pelo apoio incondicional, pelo amor e carinho diários e pelo acolhimento de sempre. Eu amo vocês incondicionalmente e tenho plena consciência do quanto sou privilegiada por ter vocês na minha vida. Obrigada por tudo, muito obrigada por tanto. Aos meus irmãos, entre tapas e beijos, sei que vocês estarão sempre torcendo por mim e eu, por vocês. Amor de irmão não se explica, se vive, e eu amo viver com vocês e tudo que eu faço na vida é sempre pensando em dar o melhor exemplo que posso pra vocês.

Aos meus tios, aos meus avós e aos meus primos, me faltam palavras pra expressar o quanto eu amo fazer parte da nossa família e quanto vocês me inspiram diariamente a ser cada dia melhor. Não posso aqui deixar de fazer um agradecimento especial ao meu vô Hercílio, que sempre nos incentivou a estudar, que sempre se orgulhou por cada nova conquista e, com certeza, de algum lugar me mandou forças pra que eu concluísse essa etapa que foi bem mais longa do que eu esperava. Muito obrigada, vô, te amo infinitamente e sigo daqui tentando seguir teus exemplos e fazer meu melhor. Primos, a cada um que leu essa dissertação inúmeras vezes, a cada um que me lembrou dos milhares de quilômetros rodados todas as vezes que pensei em desistir, a cada um que me incentivou incansavelmente, saibam que vocês são essenciais na minha vida e, saber que vocês vão sempre estar aí por mim faz toda a diferença do mundo.

Aos meus amigos, vocês são os melhores presentes que ganhei na vida. Desde os que cruzaram meu caminho por sorte do destino, os biscoitinhos, aos da UFRGS (que foram quase minha família pelos longos anos de faculdade), as minhas mais recentes e já tão caras amigas da residência e a minha chefe e amiga Tabitha, nada que eu diga aqui vai expressar o quanto vocês foram essenciais pra que eu atingisse esse objetivo. Mesmo os que não estão tão presentes, todos, sem exceção, fazem meus dias muito mais felizes. Saber que tenho vocês, faz toda diferença e não há nada

do mundo que eu preze mais que meus amigos. Vocês são os melhores do mundo. Cabe aqui, um agradecimento especial as minhas amigas e colegas de mestrado, Dai e Chris, sem vocês, com certeza eu não estaria aqui. Muito muito obrigada! Além disso, impossível não nomear também, minhas amigas e colegas da Farmácia Municipal de Mostardas, Lili, Leti e Ana, obrigada por todo apoio, por compreenderem minhas ausências, por me cobrirem sempre que precisei me ausentar e por nunca terem reclamado da sobrecarga de trabalho que minha ausência causava. Sem o apoio de vocês, eu não teria nem iniciado essa caminhada.

Ao meu orientador, obrigada pelos ensinamentos, pelo apoio e pela parceria. Mas, agradeço também, pela paciência incansável, pela compreensão e, principalmente, por não ter desistido de mim. Minha admiração por ti é imensa! Muito obrigada! Ao meu colega Andrei, obrigada por estar sempre disponível para me ajudar, independente de dia e horário. A todos professores e funcionários da UFRGS e do PPG que cruzaram meu caminho durante essa caminhada, minha gratidão.

Finalizo meus agradecimentos com o desejo de que esse trabalho possa auxiliar muitos outros. E que, todos os aprendizados aqui adquiridos sejam usados por mim para auxiliar cada dia mais usuários e que eu siga sendo uma profissional incansável na intenção de estudar cada vez mais para auxiliar meus pacientes sempre que possível.

RESUMO

A doença de Parkinson é a segunda mais prevalente dentre as doenças neurodegenerativas. Estima-se que cerca de cinco milhões de pessoas no mundo são afetadas por essa condição, e que, até 2040 o número de casos chegue a doze milhões. A literatura acumula evidências sobre uma correlação positiva entre a exposição a agrotóxicos e a doença de Parkinson e, sendo o Brasil um dos países que mais utiliza esses produtos, o estudo dessa associação em nosso país é de fundamental importância. Neste projeto, realizamos um estudo epidemiológico analítico do tipo ecológico, em que a área estudada foi o estado do Rio Grande do Sul e a unidade de observação foi cada município. Assim, para cada município, foram levantados dados sociodemográficos conforme o Censo Demográfico do IBGE de 2010 e de comercialização dos principais agrotóxicos comumente associados com a DP (2,4 D, paraquat, acefato, glifosato e mancozebe) nos anos de 2018 e 2019, os quais foram fornecidos pela Secretaria de Agricultura, Pecuária e Desenvolvimento Rural do Rio Grande do Sul. Tais variáveis foram comparadas com a prevalência aproximada da DP nos municípios do estado, sendo esta variável estimada através da dispensação de medicamentos antiparkinsonianos do componente especial da assistência farmacêutica, dados fornecidos pela Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul como variável de aproximação. Nosso estudo demonstrou correlações significativas entre DP e todos os pesticidas avaliados. Em consonância com esses resultados, também obtivemos mapas coropléticos que mostram as regiões com maior prevalência de DP e maior consumo de agrotóxicos como áreas em sobreposição. Os resultados gerados por esse projeto poderão qualificar o debate sobre a formulação de políticas públicas em nosso país, com o potencial de maior controle no uso de agrotóxicos, diminuição da prevalência da doença de Parkinson e dos custos relacionados à saúde e à perda de capacidade produtiva.

Palavras-chave: Parkinson, agrotóxicos, saúde pública

ABSTRACT

Parkinson's disease is the second most prevalent among neurodegenerative diseases. It is estimated that around five million people worldwide are affected by this condition, and that by 2040 the number of cases will reach twelve million. The literature accumulates evidence on a positive correlation between exposure to pesticides and Parkinson's disease. Brazil is one of the countries that most use these products, so the study of this association in our country is of fundamental importance. In this project, we carried out an analytical epidemiological ecological study, in which the studied area was the state of Rio Grande do Sul and the observation unit was each one of the 497 municipalities. For each municipality, sociodemographic data were collected according to the National Demographic Census (IBGE, 2010) and the sales data of the main pesticides commonly associated with PD in the years 2018 and 2019 (2,4 D, paraquat, acephate, glyphosate and mancozebe) were provided by the Secretaria de Agricultura, Pecuária e Desenvolvimento Rural do Rio Grande do Sul. These variables were compared with a proxy variable for the prevalence of PD in each municipality, which was evaluated by the dispensation of antiparkinsonian drugs (special component of pharmaceutical assistance), provided by the Secretaria Estadual de Saude do Rio Grande do Sul. Our study demonstrated significant correlations between PD and all of the evaluated pesticides. In line with these results, we also obtained choroplethic maps that show the overlap in the regions with the highest prevalence of PD and the highest consumption of pesticides. The results obtained in this project may qualify the debate on the formulation of public policies in our country, with the potential for better control over the use of pesticides, decreased prevalence of PD and health-associated costs and loss of productive capacity.

Keyword: Parkinson, pesticides, public health

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 Revisão de literatura	11
1.1.1 Doença de Parkinson (DP)	11
1.1.2 Agrotóxicos	13
2 OBJETIVO	16
2.1 Objetivo geral	16
2.2 Objetivos específicos	17
3 ARTIGO CIENTÍFICO	18
4 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS	34

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS:

DP Doença de Parkinson

SNCA Alfa-sinucleína

LRRK2 Cinase de Repetição Rica em Leucina 2 (do inglês *Leucine-richRepeatKinase 2*)

PARK Parkina

PINK1 Cinase 1 Induzida por Fosfatase Homóloga a Tensina (do inglês *PTEN-InducedPutativeKinase 1*)

MPTP 1-Metil-4-Fenil-1,2, 3,6-Tetra-Hidropiridina

DDT Dicloro-Difenil-Tricloroetano

2,4 - D Ácido 2,4-diclorofenoxiacético

EPI Equipamento de Proteção Individual

REMUME Relação Municipal de Medicamentos

SUS Sistema Único de Saúde

LISTA DE FIGURAS:

Figura 1: *Scatter plots with tendency lines for calculated PD prevalence and studied pesticides (a) 2,4D (b) acephate (c) glyphosate (d) mancozeb (e) paraquat.....*
23

Figura 2: *Choropleth maps for PD prevalence and total pesticide sells.....* 24

LISTA DE TABELAS:

Tabela 1: *Mean and standard deviations of sales of studied pesticides (2,4-D, acephate, glyphosate, mancozeb and paraquat) in 2018 and 2019 in quilograms.....21*

Tabela 2: *Correlations between estimated PD prevalence and demographic variables. 22*

Tabela 3: *Correlations between estimated PD prevalence and studied pesticides 2,4-D, acephate, glyphosate, mancozeb and paraquat.....23*

1. INTRODUÇÃO

Com a estimativa de envelhecimento populacional para as próximas décadas em nosso país, as doenças neurodegenerativas, que usualmente acometem indivíduos a partir da sexta década de vida, sofrerão um incremento significativo em sua incidência e prevalência, determinando novos cenários para a saúde pública e um desafio crescente para a medicina. Entre essas afecções, a doença de Parkinson é a segunda mais frequente (CARVALHO & RODRÍGUEZ-WONG, 2008; FREIRE; KOIFMAN, 2012; HATCHER; PENNELL; MILLER, 2008). O estudo de seus mecanismos fisiopatológicos e estratégias de diagnóstico e tratamento tornam-se temas cada vez mais relevantes para a sociedade. A literatura acumula evidências sobre a correlação entre a exposição à agrotóxicos e a doença de Parkinson e, como o Brasil é um dos países que mais utiliza esses produtos, o estudo dessa associação é de fundamental importância (HATCHER; PENNELL; MILLER, 2008). Os resultados gerados por esse projeto poderão qualificar o debate sobre a formulação de políticas públicas em nosso país, com o potencial de maior controle no uso de agrotóxicos, diminuição da prevalência da doença de Parkinson e dos custos relacionados à saúde e à perda de capacidade produtiva. Ainda, a avaliação dos agrotóxicos predominantemente utilizados nos municípios com maior frequência de doença de Parkinson poderá levantar hipóteses sobre a fisiopatologia da forma esporádica da doença, com o potencial de novas abordagens terapêuticas.

1.1: Revisão da literatura:

1.1.1 Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP) está entre as três doenças neurodegenerativas com maior prevalência no mundo, afetando 1 a 2% da população global (DE LAU; BRETELER, 2006). A população acima de 65 anos é a mais comumente acometida pela doença, e quando analisada a incidência de DP para todas as idades, vê-se que a prevalência varia entre 1,5 e 22 por 100.000 pessoas/ano (FREIRE; KOIFMAN, 2012;

HATCHER; PENNELL; MILLER, 2008). Com o passar dos anos esses números vêm aumentando de forma alarmante e a doença de Parkinson já é vista como um problema de saúde pública no mundo (AYTON et al., 2018).

A etiologia da doença de Parkinson ainda não é totalmente conhecida. Sabe-se que é uma doença multifatorial e que fatores genéticos e ambientais podem ser associados a esta doença (MARRAS; CANNING; GOLDMAN, 2019; YAN et al., 2018). Embora a doença de Parkinson seja de conhecimento da humanidade há vários anos, levanta-se a hipótese de que a introdução de agrotóxicos tenha aumentado de forma considerável a incidência de DP (HATCHER; PENNELL; MILLER, 2008).

A fisiopatologia da doença de Parkinson é caracterizada principalmente pela degeneração de células dopaminérgicas na substância negra *pars compacta* e consequente redução deste neurotransmissor nos núcleos da base. Outras características como aparecimento de corpos de Lewy formados por agregados proteicos, especialmente de alfa-sinucleína, também são observadas (SÁNCHEZ-SANTED; COLOMINA; HERRERO HERNÁNDEZ, 2016, ARMSTRONG; OKUN, 2020). Entre os mecanismos celulares envolvidos estão: disfunção mitocondrial, aumento do estresse oxidativo, distúrbios na homeostase do cálcio, estresse do retículo endoplasmático (HEUSINKVELD; VAN DEN BERG; WESTERINK, 2014). A grande maioria dos casos de DP são tidos como idiopáticos, no entanto 10 a 30% dos casos são associados ao histórico familiar dos pacientes; genes como *SNCA*, *LRRK2*, *PARK*, *PINK1* estão sendo associados à DP familiar (BALTAZAR et al., 2014; SÁNCHEZ-SANTED, F.; COLOMINA, M. T.; HERRERO HERNÁNDEZ, E., 2016). Diversos estudos apontam para uma interação entre fatores ambientais e predisposição genética (BALTAZAR et al., 2014).

A população mais afetada são indivíduos acima de 65 anos e ocorre uma piora progressiva com o passar dos anos; o envelhecimento prejudica significativamente a função mitocondrial e aumenta o estresse oxidativo. Considerando que agrotóxicos estão envolvidos em mecanismos de estresse oxidativo, estes podem apresentar um papel importante no desenvolvimento e progressão da DP (BASTÍAS-CANDIA;

ZOLEZZI; INESTROSA, 2019). Apesar das características clínicas e patológicas dessa doença estarem relativamente claras, as causas e os mecanismos da morte dos neurônios dopaminérgicos ainda são desconhecidos. A hipótese de que a causa possa estar relacionada a agregação de alfa-sinucleína, disfunção do sistema proteossômico e lisossômico e atividade mitocondrial reduzida. Além desses, eventos como excitotoxicidade e inflamação também favorecem a progressão da degeneração neuronal (MORETTO; COLOSIO, 2013).

O tratamento para sintomas motores de DP tem como base, em sua maioria, fármacos com ação dopaminérgica, sendo exemplo desses levodopa, pramipexol, rasagilina, selegilina, entacapone. Tais medicações são fornecidas pela rede pública através do Programa Farmácia Popular do Brasil, das farmácias municipais e do elenco especializado dos estados, respeitando a particularidade de cada lista.

1.1.2 Agrotóxicos

Agrotóxicos são substâncias liberadas intencionalmente no ambiente com o objetivo de controle e/ou eliminação de pragas. Eles podem ser classificados como inseticidas, herbicidas, fungicidas, entre outros, e apresentam variadas estruturas químicas (HATCHER; PENNELL; MILLER, 2008). Avaliou-se que, dentre os agrotóxicos, inseticidas e herbicidas são os mais comumente relacionados à DP (MORETTO; COLOSIO, 2013).

Em 1978, Davis KL e colaboradores levantaram pela primeira vez a possibilidade de a exposição a agrotóxicos, que vem crescendo nos últimos 50 anos, estar relacionada com o desenvolvimento de DP, tornando-se um problema de saúde pública (YAN et al., 2018). Preocupa o fato de que o uso de agrotóxicos frequentemente é combinado com outros produtos químicos, ou mesmo, em áreas de produção vizinhas, as aplicações se somam. Isso pode levar a efeitos sinérgicos entre os diversos compostos químicos (BASTÍAS-CANDIA; ZOLEZZI; INESTROSA, 2019).

Ao longo das últimas décadas, estudos epidemiológicos e toxicológicos vêm demonstrando que a exposição a agrotóxicos ao longo da vida é um fator de risco para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (YAN et al., 2018). Diversos

estudos ao redor do mundo têm demonstrado que existe uma associação entre a prevalência da Doença de Parkinson e a exposição a agrotóxicos (AYTON et al., 2018; DJALDETTI et al., 2018; POUCHIEU et al., 2018). Um estudo sobre o uso ocupacional de agrotóxicos, verificou que indivíduos expostos a agrotóxicos no local de trabalho tinham o risco de desenvolver DP aumentado entre 46 e 68% (NARAYAN et al., 2017). Além disso, após usuários de drogas intravenosas injetarem acidentalmente droga contaminada com MPTP (1-metil-4-fenil-1,2, 3,6-tetra-hidropiridina), substância estruturalmente semelhante ao agrotóxico paraquat, apresentaram quadro agudo de Parkinsonismo. A partir de então, a hipótese de que fatores ambientais desempenham importante papel na etiologia da DP ganhou força (HATCHER; PENNELL; MILLER, 2008).

Os agrotóxicos podem ser classificados de acordo com diferentes características, como por exemplo, grupo químico, grau de toxicidade e mecanismo de ação. A grande maioria dos agrotóxicos aumenta os níveis de espécies reativas de oxigênio, induzem alterações mitocondriais, entre outros mecanismos que favorecem o desenvolvimento de DP (BASTÍAS-CANDIA; ZOLEZZI; INESTROSA, 2019). Além disso, agrotóxicos são conhecidos por agirem como neurotoxinas, assim, a exposição crônica pode induzir a perda de neurônios dopaminérgicos na substância *nigra pars compacta* (MOSTAFALOU; ABDOLLAHI, 2013; YAN et al., 2018). Agrotóxicos têm sido vistos como promotores ou aceleradores de DP, ou seja, isoladamente eles não causam a doença, no entanto, a exposição pode acelerar o processo de degeneração, assim, eles aumentam a probabilidade de morte dopaminérgica e aumentam o risco de atingir o limiar fisiopatológico em que os sintomas de DP se tornam visíveis (HATCHER; PENNELL; MILLER, 2008).

Hipóteses sobre a ação dos agrotóxicos no organismo que tenham como consequência o favorecimento da doença de Parkinson vem sendo estudadas e alguns dos mecanismos já estão sendo elucidados. Os organofosforados, carbamatos, organoclorados interferem na neurotransmissão colinérgica mediada por canais iônicos, perturbando a homeostase de cálcio e causando perturbação da função do retículo endoplasmático (MOSTAFALOU; ABDOLLAHI, 2013). A exposição ao paraquat

causa disfunção mitocondrial e estresse do retículo endoplasmático em células dopaminérgicas da substância *nigra pars compacta* (HEUSINKVELD; VAN DEN BERG; WESTERINK, 2014). A exposição de roedores ao agrotóxico rotenona age causando o desacoplamento do complexo I de fosforilação, resultando na degeneração da via nigra (HEUSINKVELD; VAN DEN BERG; WESTERINK, 2014). Já a exposição aguda ao DDT, agrotóxico da classe dos organoclorados, impede a ativação dos canais de sódio, e causa problemas motores, inquietação, hipersensibilidade a estímulos externos, e ainda, desenvolvimento de tremores finos que vão progredindo ao longo do tempo. O DDT ainda possui como agravante o fato de possuir um tempo de meia vida de aproximadamente 30 anos, ou seja, há acúmulo deste composto no meio ambiente (COSTA, 2015; ROSSI et al., 2017)

É visto também que o uso de agrotóxicos é um fator de risco não homogêneo para o desenvolvimento da doença de Parkinson. Fatores como, quantidade da substância, tempo de exposição e o tipo de substância, além de diferenças individuais ligadas aos fatores genéticos que estão relacionados com o metabolismo de agrotóxicos, como função mitocondrial, regulação do estresse oxidativo, e, mutações específicas em genes diretamente envolvidos na DP (Djaldetti et al., 2018). Outras evidências apontam que a exposição do feto durante a gestação a alguns fatores ambientais interfere na regulação da expressão gênica a longo prazo. Então, mudanças epigenéticas precoces, como aberrações na metilação do DNA e modificação discreta na funcionalidade de histonas, começam a ser observadas em distúrbios neurodegenerativos (FREIRE; KOIFMAN, 2012).

Estudos epidemiológicos apontam que a prevalência da DP é maior em áreas de produção agrícola. A exposição a agrotóxicos e herbicidas aumenta de 3 a 4 vezes a incidência de DP (BASTÍAS-CANDIA; ZOLEZZI; INESTROSA, 2019). Em uma análise transversal que explorou associações entre prevalência de DP e uso de agrotóxicos de acordo com o tipo de cultura tratada, o tempo de exposição e alguns componentes ativos se verificou uma maior prevalência de DP em indivíduos que já haviam trabalhado em fazendas, e quando avaliado por cultura, viu-se que, exceto na cultura

do tabaco, todas as outras estão associadas com o aumento de DP (POUCHIEU et al., 2018).

Eriguchi e colaboradores descrevem um relato de caso onde um paciente de 38 anos desenvolveu parkinsonismo 4 anos após a ingestão de dose subletal de glifosato numa tentativa de suicídio (ERIGUCHI et al., 2019). Outro estudo observou que exposição de 5 e 10 anos a agrotóxicos esteve associado a um aumento de risco de desenvolvimento de Parkinson de 5% e 11%, respectivamente. Viu-se ainda que o tempo de exposição é proporcional ao risco de desenvolvimento da doença (YAN et al., 2018).

Numa breve análise da linha do tempo, temos: no ano de 1983, Langston e colaboradores publicaram um estudo onde 4 usuários de MTPT (1-Metil-4-fenil-1, 2,5,6-tetrahidropiridina), comercializado na época como “heroína sintética”, uma semana após o uso da substância, apresentaram sintomas de parkinsonismo (LANGSTON et al., 1983). Em 1987 um estudo ecológico realizado no Canadá relatou que áreas agrícolas apresentavam maior incidência de DP do que áreas urbanas; nos anos 90 diversos estudos caso-controle observaram que existe uma associação positiva entre o risco de DP e exposição ao agrotóxico; em 2000, na Califórnia, um aumento do índice de mortalidade por DP foi percebido em municípios que faziam uso de agrotóxicos e, nesse mesmo ano, foi publicado uma meta análise que avaliou 19 estudos e encontrou na grande maioria um risco consistentemente aumentado de desenvolvimento de DP em indivíduos expostos a agrotóxicos; no ano de 2006 uma nova revisão de evidências epidemiológicas também concluiu que existe correlação entre DP e agrotóxicos; em 2008 viu-se que a exposição a agrotóxicos organoclorados e organofosforados dobraram o índice de DP (FREIRE; KOIFMAN, 2012).

2. OBJETIVOS:

2.1 Objetivo geral:

Explorar a associação entre uma variável de proximidade para prevalência de doença de Parkinson e variáveis relacionadas ao uso de agrotóxicos nos municípios do estado do RS.

2.2 Objetivos específicos:

- a) Determinar a associação entre o número de estabelecimentos rurais que usam agrotóxico e a dispensação de medicamentos antiparkinsonianos do elenco especializado do estado do Rio Grande do Sul;
- b) Verificar a correlação entre dispensação de medicamentos antiparkinsonianos e dados sociodemográficos;

4. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO:

Realizamos um estudo ecológico que teve como unidade de observação os municípios do estado do Rio Grande do Sul. Larissa Bombardi, na publicação “Geografia do Uso de Agrotóxicos no Brasil e Conexões com a União Européia”, já mostrava que, entre os 10 ingredientes ativos mais vendidos no Brasil, estavam glifosato e seus sais, 2,4 - D e acefato em primeiro, segundo e terceiro lugar, respectivamente, e, logo após, mancozebe (BOMBARDI, 2017). Na publicação da USP, é possível visualizar o mapa de estabelecimentos agrícolas que utilizam agrotóxicos no RS, e este, é muito similar ao mapa que obtivemos em nosso estudo (BOMBARDI, 2017).

Nossos resultados demonstraram uma correlação positiva entre prevalência de DP e população acima de 60 anos. Esse resultado já era esperado, uma vez que o envelhecimento é o principal fator de risco para a doenças, o que aumenta nossa confiança nos dados coletados.

Observamos ainda uma correlação negativa entre a população dos municípios e a prevalência da DP. Uma das hipóteses para esse resultado seria o fato de cidades com menor número de habitantes terem uma economia basicamente baseada na produção agrícola. Um estudo da Embrapa, de 2013, sobre a concentração geográfica da agricultura familiar no Brasil apresentou uma lista de municípios com maior densidade de estabelecimentos familiares no ano de 2006. Essa lista é composta por municípios que possuem menos de 15 mil habitantes (CHARLOTTE et al., 2013).

A associação entre o desenvolvimento de DP e a ruralidade e a exposição a agrotóxicos já foi estabelecida por diversos estudos no mundo (AYTON et al., 2018). O aumento da demanda de agrotóxicos devido a produção de transgênicos vem ocorrendo de forma cada vez mais significativa no Brasil e, com isso, temos a probabilidade de aumento da incidência de doenças neurodegenerativas (BOMBARDI, 2017).

Os pesticidas abordados no nosso estudo estão entre os mais utilizados no país, sendo eles, paraquat, 2,4-D (ácido 2,4-diclorofenoxiacético), acefato, mancozebe e glifosato. O paraquat atua induzindo a neurodegeneração dopaminérgica devido ao aumento de espécies reativas de oxigênio (YAN et al., 2018). O glifosato é um pesticida que teve seu consumo aumentado para o cultivo da soja transgênica. Após seu metabolismo, um de seus produtos, o glioxilato, inativa proteínas por glicação, processo que tem sido relacionado ao desenvolvimento de DP (SAMSEL; SENEFF, 2015). O 2,4-D também tem seu mecanismo de ação associado a deficiências nos neurônios dopaminérgicos, levando a um importante processo neurodegenerativo (TANNER et al., 2009). O mancozebe, assim como o paraquat, induz degeneração de neurônios dopaminérgicos. Além disso, as formulações dessas substâncias geralmente contêm zinco e manganês, portanto, também contribuem para a formação de radicais livres, resultando em inibição mitocondrial (HARRISON BRODY et al., 2013). O acefato, caracterizado como organofosforado, atua principalmente causando estresse oxidativo e inibição da acetilcolinesterase (WANG et al., 2014).

O uso incorreto, ou até mesmo o não uso de EPIs é abordado nos estudos vistos. O baixo índice de escolaridade dos trabalhadores rurais acarreta em dificuldade de entendimento das orientações de segurança contidas nos rótulos dos produtos, e ainda, nas instruções de modo de uso de EPIs. O uso incorreto desses equipamentos tem como consequência parcial ou total inefetividade dos mesmos, e, somado a isso, temos que a vigilância desses locais é falha, favorecendo assim o mal uso até mesmo por falta de conhecimento sobre a importância do uso adequado (TANGAMORNSUKSAN et al., 2019; VASCONCELLOS et al., 2020). Tendo em vista tais evidências, uma alternativa para redução de danos dos trabalhadores expostos a agrotóxicos, seria reforço da fiscalização e educação continuada dos trabalhadores para salientar a importância e os riscos do uso inadequado desses equipamentos, bem como sempre garantir que todos os envolvidos no trabalho sejam conhecedores da forma de uso correto de tais equipamentos.

A principal limitação deste estudo é o fato de que os dados de demandas de antiparkinsonianos no estado do Rio Grande do Sul dizem respeito apenas aos

medicamentos que compõem o elenco especializado, ao passo que, a primeira linha de tratamento para DP é levodopa+benzerazida, medicação que compõem a REMUME de alguns municípios e também está disponível no programa Farmácia Popular do Brasil. Ainda, muitos pacientes não adquirem seus medicamentos através do SUS. Assim, os próximos passos dessa pesquisa são o levantamento de dados de demanda de levodopa+benzerazida junto a Roche, principal produtora do medicamento em questão.

Os resultados obtidos nesse projeto qualificam o debate sobre a formulação de políticas públicas em nosso país, com o potencial de maior controle no uso de agrotóxicos, diminuição da prevalência da doença de Parkinson e dos custos relacionados à saúde e à perda de capacidade produtiva.

REFERÊNCIAS:

ANVISA. Programa De Análise De Resíduos De Agrotóxicos Em Alimentos. **Pesticidas: R. Ecotoxicol. Meio Amb.**,[s. l.], 2015.

WILLIAM LANGSTON, J. et al. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. **Science**, [s. l.], 1983.

AYTON, D. et al. Parkinson's disease prevalence and the association with rurality and agricultural determinants. **Parkinsonism and Related Disorders**, [s. l.], 2019.

BALTAZAR, M. T. et al. Pesticides exposure as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases-A mechanistic approach. **Toxicology Letters**, [s. l.], 2014.

BARBOSA, M. T. et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: A community-based survey in Brazil (the Bambuí Study). **Movement Disorders**, [s. l.], 2006.

BASTÍAS-CANDIA, S.; ZOLEZZI, J. M.; INESTROSA, N. C. Revisiting the Paraquat-Induced Sporadic Parkinson's Disease-Like Model. **Molecular Neurobiology**, [s. l.], 2019.

BOMBARDI, L. M. Geografia do Uso de Agrotóxicos no Brasil e Conexões com a União Europeia. São Paulo/ SPFFLCH-USP, 2017.

BRASIL. Câmara dos Deputados. Projeto de Lei nº 3200, de 06 de outubro de 2015. Revoga as Leis nº 7.802, de 1989 e 9.974, de 2000. Dispõe sobre a Política Nacional de Defensivos Fitossanitários e de Produtos de Controle Ambiental, seus Componentes e Afins, bem como sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de defensivos fitossanitários e de produtos de controle ambiental, seus componentes e

afins, e dá outras providências. Brasília: Câmara dos Deputados, 2015. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=1996620>. Acesso em: 29 mar. 2021.

BRASIL. Câmara dos Deputados. Projeto de Lei nº 6299, de 13 de março de 2002. Altera os artigos 3º e 9º da Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. Brasília: Câmara dos Deputados, 2002. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=46249>. Acesso em: 29 mar. 2021.

CARNEIRO, F. F. et al. - Agrotóxicos, Segurança Alimentar e Nutricional e Saúde. In: **Dossiê ABRASCO – Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. Parte.** [s.l: s.n.], 2015

CARVALHO, José Alberto Magno de; RODRIGUEZ-WONG, Laura L.. A transição da estrutura etária da população brasileira na primeira metade do século XXI. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 3, p. 597-605, Mar. 2008.

CHARLOTTE, E. et al. Documentos 155 Concentração Geográfica da Agricultura Familiar No Brasil. [s. l.], 2013. Disponível em: <www.cnpms.embrapa.br>. Acesso em: 21 mar. 2021.

Costa, L. G. The neurotoxicity of organochlorine and pyrethroid pesticides. **Handbook of Clinical Neurology** (1st ed., Vol. 131). Elsevier B.V., 2015

WILLIAM LANGSTON, J. et al. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. **Science**, [s. l.], 1983.

DJALDETTI, R., STEINMETZ, A., RIGBI, A., SCHERFLER, C., POEWE, W., RODITI, Y., LORBERBOYM, M. The role of exposure to pesticides in the etiology of Parkinson's

disease: a 18 F-DOPA positron emission tomography study. **Journal of Neural Transmission**, [s.l.], 2018

ERIGUCHI, M., IIDA, K., IKEDA, S., & OSOEGAWA, M. Parkinsonism relating to intoxication with glyphosate : A case report. **Internal Medicine**, [s.l.], 2019.

FREIRE, C.; KOIFMAN, S. Pesticide exposure and Parkinson's disease: Epidemiological evidence of association. **NeuroToxicology**, [s. l.], 2012.

GUNNARSSON, L., & BODIN, L. (2019). Occupational Exposures and Neurodegenerative Diseases — A Systematic Literature Review and Meta-Analyses. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. [s.l.], 2019.

HARRISON BRODY, A. et al. Mancozeb-induced behavioral deficits precede structural neural degeneration. **NeuroToxicology**, [s. l.], 2013.

HATCHER, J. M.; PENNELL, K. D.; MILLER, G. W. Parkinson's disease and pesticides: a toxicological perspective. **Trends in Pharmacological Sciences**, [s. l.], 2008.

HEUSINKVELD, H. J., VAN DEN BERG, M.; WESTERINK, R. H. S. In vitro dopaminergic neurotoxicity of pesticides: a link with neurodegeneration? **VeterinaryQuarterly**, 34(3), 120–131, 2014.

INCA, I. N. do C. Posicionamento do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva acerca dos agrotóxicos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [s. l.], 2015.

KALIA, L. V; LANG, A. E. Parkinson's disease Lorraine. **Lancet**, [s. l.], 2015.

KOREN, G. et al. Chronic Use of β -Blockers and the Risk of Parkinson's Disease. **Clinical Drug Investigation**, [s. l.], 2019.

LANGSTON, J. et al. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. **Science**, [s. l.], 1983.

MARRAS, C.; CANNING, C. G.; GOLDMAN, S. M. Environment, lifestyle, and Parkinson's disease: Implications for prevention in the next decade. **Movement Disorders**, [s. l.], 2019.

MORETTO, A.; COLOSIO, C. The role of pesticide exposure in the genesis of Parkinson's disease: Epidemiological studies and experimental data. **Toxicology**, 307, 24–34, 2013.

MOSTAFALOU, S.; ABDOLLAHI, M. Pesticides and human chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives. **Toxicology and Applied Pharmacology**, [s. l.], 2013.

NANDIPATI, S.; LITVAN, I. Environmental exposures and Parkinson's disease. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], 2016.

NARAYAN, S. et al. Occupational pesticide use and Parkinson's disease in the Parkinson Environment Gene (PEG) study. **Environment International**, [s. l.], 2017.

PEZZOLI, G.; CEREDA, E. Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. **Neurology**, 2013.

POUCHIEU, C., PIEL, C., CARLES, C., GRUBER, A., HELMER, C., TUAL, S., BALDI, I. Pesticide use in agriculture and Parkinson's disease in the AGRICAN cohort study. **International Journal of Epidemiology**, 47(1), 299–310, 2018

PRINGSHEIM, T. et al. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Movement Disorders**, 2014.

ROSSI, M., SCARSELLI, M., FASCIANI, I., MAGGIO, R., & GIORGI, F. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) induced extracellular vesicle formation: A potential role in organochlorine increased risk of parkinson's disease. **Acta NeurobiologiaeExperimentalis**, 77(2), 113–117., 2017.

SAMSEL, A.; SENEFF, S. Glyphosate, pathways to modern diseases III: Manganese, neurological diseases, and associated pathologies. **Surgical Neurology International**, [s. l.], 2015.

SÁNCHEZ-SANTED, F.; COLOMINA, M. T.; HERRERO HERNÁNDEZ, E. Organophosphate pesticide exposure and neurodegeneration. **Cortex**, 74, 417–426, 2016.

TANGAMORNSUKSAN, W. et al. Paraquat exposure and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Archives of Environmental and Occupational Health**, [s. l.], 2019.

TANNER, C. M. et al. Occupation and risk of parkinsonism: A multicenter case-control study. **Archives of Neurology**, [s. l.], 2009.

VASCONCELLOS, P. R. O. et al. Exposição a agrotóxicos na agricultura e doença de Parkinson em usuários de um serviço público de saúde do Paraná, Brasil. **CadernosSaúdeColetiva**, [s. l.], 2020.

WANG, A. et al. The association between ambient exposure to organophosphates and Parkinson's disease risk. **Occupational and Environmental Medicine**, [s. l.], 2014.

YAN, D. et al. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: Dose-response meta-analysis of observational studies. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, [s. l.], 2018.